

Diurétiques : aspects pharmacologiques et thérapeutiques

M. Briet, P. Boutouyrie

Les médicaments diurétiques ont pour propriété d'augmenter le volume des urines. Le plus souvent, ils augmentent l'excrétion de sodium, mais aussi l'excrétion d'eau libre. Plusieurs classes sont définies en fonction de leurs cibles pharmacologiques et de leur mode d'action. Les trois classes prédominantes sont les diurétiques de l'anse de Henle, puissants natriurétiques et kaliurétiques agissant sur le cotransporteur $Na^+K^+2Cl^-$, les diurétiques thiazidiques, d'action plus progressive et moins puissante sur la natriurèse et kaliurèse, agissant sur le tube contourné distal et bloquant le cotransport Na^+Cl^-, enfin les diurétiques épargneurs de potassium, classe hétérogène induisant une natriurèse modérée et une rétention de potassium. Leurs effets indésirables sont dominés par les troubles hydroélectrolytiques et métaboliques, qui rendent nécessaire une surveillance spécifique. Leurs indications sont les situations de rétention hydrosodée d'origine cardiaque, rénale ou au cours du syndrome hépatorénal. Les diurétiques sont un des piliers du traitement de l'hypertension essentielle. Leur action antihypertensive (à long terme) est partiellement dissociée de leur action natriurétique à court terme. Malgré leur ancienneté, ils restent un maillon important du traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque. Il reste à mentionner l'indication ophtalmologique des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique dans le glaucome aigu.

Mots clés : Diurétiques ; Thiazidique ; Diurétique de l'anse ; Hypertension artérielle ; Insuffisance cardiaque ; Maladie rénale chronique

Plan

Introduction

Les diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse de Henle sont disponibles depuis près de 50 ans. Ils ont constitué une avancée immense dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires. Les indications principales sont les situations de rétention hydrosodée, principalement rencontrées lors de l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique, le syndrome hépatorénal. Les diurétiques sont également un pilier du traitement de l'hypertension artérielle. Malgré leur ancienneté, ils restent la pierre angulaire du traitement de ces maladies. L'ajustement des doses et la surveillance biologique ont réduit la fréquence et la gravité des effets indésirables, le plus souvent hydroélectrolytiques.

Nous détaillons dans un premier temps la classification pharmacologique des diurétiques, puis nous nous intéressons à la place des diurétiques en thérapeutique puis aux effets indésirables rencontrés dans chaque classe et aux précautions d'emploi.

Classification pharmacologique des diurétiques

Les diurétiques sont des médicaments qui, par définition, augmentent le débit urinaire, le plus souvent en augmentant la sécrétion de sodium mais aussi en augmentant l'excrétion d'eau libre. Leur effet premier est d'inhiber la réabsorption sodée, ce qui a pour conséquence une augmentation de l'osmolalité intratubulaire et donc la réduction de la réabsorption hydrique.

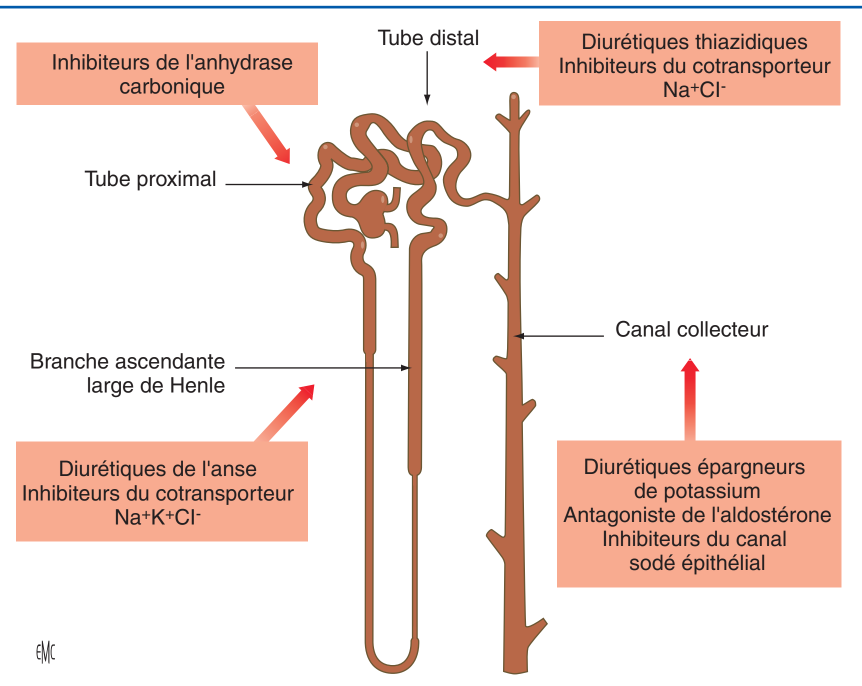


Figure 1. Représentation schématique du néphron et des cibles pharmacologiques des différents diurétiques.

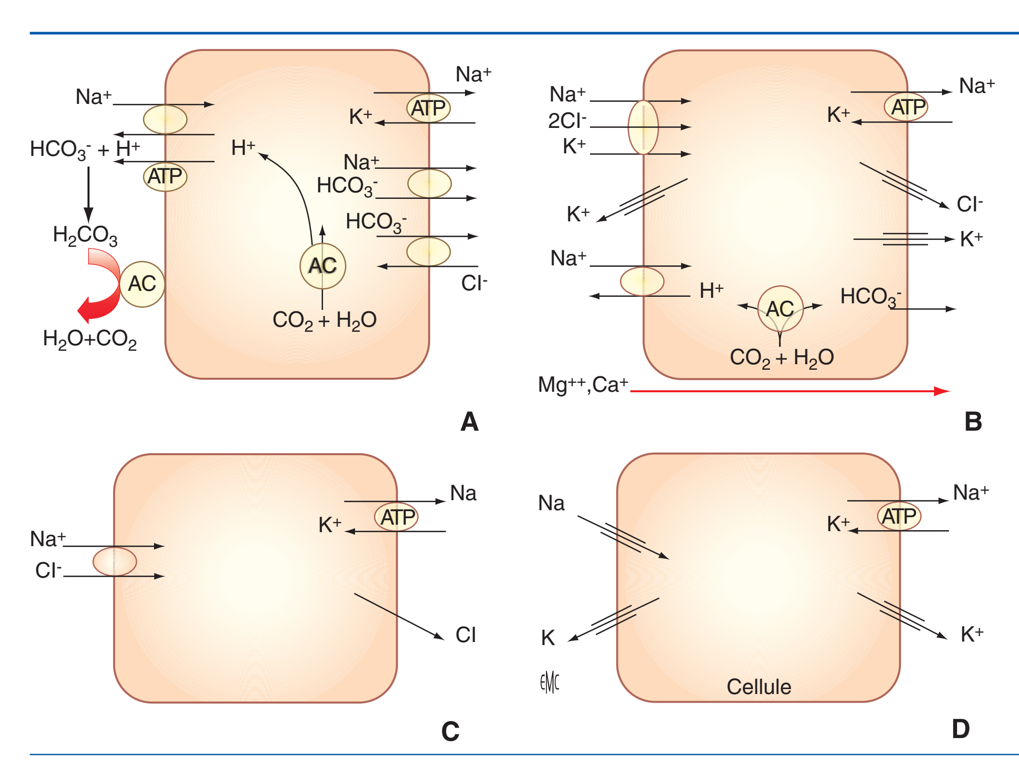


Figure 2. Mécanismes de réabsorption du sodium dans les différents segments tubulaires (d'après [1]).
A. Tubule proximal.
B. Branche ascendante large de Henle.
C. Tubule distal.
D. Canal collecteur.

Il existe différentes classes de diurétiques selon leur site d'action au niveau du néphron, tubule proximal, branche ascendante large de Henle, tubule distal, canal collecteur. Ces différentes classes de diurétiques diffèrent dans leur efficacité et leurs effets sur les autres électrolytes. La réabsorption de sodium le long du néphron et les principales cibles pharmacologiques des diurétiques sont résumées dans la Figure 1.

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Au niveau du tubule proximal, 60 % du sodium filtré est réabsorbé, en partie sous forme de bicarbonates (20 %). La réabsorption de bicarbonate est un processus qui nécessite la sécrétion luminale d'ions H^+, via l'échangeur Na^+-H^+ (NHE-3), qui forment avec le bicarbonate filtré l'acide carbonique, la déshydratation luminale de l'acide carbonique par une anhydrase carbonique et la diffusion du CO_2 (Fig. 2A) [1]. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, comme l'acétazolamide (Diamox®) ou le benzolamide, ont en commun un groupe sulfonamide et inhibent l'anhydrase carbonique aussi bien luminale que cytosolique. Cependant, l'effet natriurétique reste faible. En effet, les autres processus de réabsorption sodée au niveau du tubule proximal sont conservés et l'augmentation du débit de sodium est compensée par l'augmentation de la réabsorption sodée dans les segments tubulaires plus distaux. D'autre part, le phénomène de rétrocontrôle tubuloglomérulaire est responsable d'une réduction du débit de filtration glomérulaire secondaire à l'augmentation du débit de sodium délivré à la macula densa. Enfin, l'inhibition de la réabsorption de bicarbonate s'accompagne d'une acidose métabolique qui réduit l'effet natriurétique de cette classe pharmacologique [2].

Diurétiques de l'anse : inhibiteurs du cotransporteur Na^+-K^+-$2Cl^-$

Environ 30 % du sodium filtré est réabsorbé au niveau de la branche ascendante large de Henle, via le cotransporteur $Na^+K^+2Cl^-$ au pôle apical. Le processus de réabsorption est indirectement dépendant de la pompe Na^+/K^+ ATPase basolatérale. La perméabilité à l'eau étant faible à ce niveau, la réabsorption sodée s'accompagne d'une réduction de l'osmolalité du fluide tubulaire et d'un interstitium hypertonique (Fig. 2B). Le potassium et le chlore, réabsorbés au niveau apical, sont, respectivement, recyclés au pôle apical via un canal potassique appelé ROMK, et éliminés au pôle basolatéral via le canal chlore appelé ClCKb. Ce phénomène électrogénique crée une différence de potentiel entre la lumière tubulaire (positif) et l'interstitium (négatif), ce qui favorise la réabsorption intercellulaire de calcium et de magnésium [3].

Les diurétiques de l'anse, furosémide (Lasilix®), bumétanide (Burinex®), pirétanide (Eurelix®), sont activement sécrétés par le tubule proximal (non filtrés) [4], puis bloquent le cotransporteur $Na^+K^+2Cl^-$ au pôle apical des cellules de la branche ascendante large de Henle, inhibant ainsi la réabsorption sodée à ce niveau. Indirectement, les diurétiques de l'anse augmentent aussi l'excrétion fractionnelle du calcium de 30 % et du magnésium de 60 %. Enfin, une augmentation de la sécrétion de potassium et de protons est observée au niveau du canal collecteur secondairement à l'augmentation de la charge sodée distale. Contrairement aux inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, l'effet natriurétique des diurétiques de l'anse n'est pas limité par le rétrocontrôle tubuloglomérulaire ni par une augmentation de la réabsorption sodée dans les segments tubulaires plus distaux. Leur effet natriurétique est particulièrement efficace mais de courte durée (4 h per os, 3 h par voie intraveineuse) [5].

Les doses usuelles de diurétiques de l'anse sont de 40 mg pour le furosémide et 0,5 mg pour le bumétanide. L'augmentation des doses entraîne une augmentation de l'efficacité jusqu'à un plateau. La dose orale maximale donnant une réponse en plateau est de 80 mg pour le furosémide et 1 mg pour le bumétanide, en l'absence d'insuffisance rénale. L'absorption intestinale du bumétanide est de 95 % alors que celle du furosémide est de 50 %. L'administration de bumétanide ne nécessite donc pas de modification de dose lors du passage à la voie intraveineuse alors que celle du furosémide justifie une réduction de dose de 50 %.

Diurétiques thiazidiques et apparentés : inhibiteurs du cotransporteur Na^+Cl^-

Le tube contourné distal proximal réabsorbe 5 à 10 % du sodium filtré via le cotransporteur Na^+Cl^-, transport indirectement actif grâce à la pompe Na^+/K^+ ATPase basolatérale. Ce mécanisme participe à la capacité de dilution des urines mais ne modifie pas l'osmolarité interstitielle et n'a donc pas d'influence sur la capacité de concentration urinaire (Fig. 2C).

Les diurétiques thiazidiques et apparentés, hydrochlorothiazide (Esidrex®), chlortalidone (Hygroton®), xipamide (Lumitens® ou Chronexan®), indapamide (Fludex®), sont des dérivés sulfamidés issus de la recherche sur les inhibiteurs des anhydrases carboniques et contiennent un groupe $R\text{-}SO_2NH_2$. Leurs effets natriurétiques et inhibiteurs des anhydrases carboniques varient selon les molécules. Par exemple, les diurétiques thiazidiques hydrosolubles, comme le chlorothiazide ou l'hydrochlorothiazide ont une activité inhibitrice modérée des anhydrases carboniques. Mais, à fortes doses, ils peuvent augmenter l'excrétion de Na^+ et de HCO_3^- par un mécanisme proximal.

Les diurétiques thiazidiques atteignent leur site d'action par sécrétion tubulaire proximale. Seul le xipamide passe par le pôle basolatéral des cellules du segment de dilution. Les diurétiques thiazidiques ont un effet natriurétique, non compensé par les segments tubulaires plus distaux [6].

En bloquant la réabsorption sodée au niveau du tubule distal, les diurétiques thiazidiques altèrent la capacité de dilution maximale des urines sans modifier la capacité de concentration urinaire, ce qui prédispose les patients au développement d'une hyponatrémie [7]. Par ailleurs, l'administration de diurétique thiazidique s'accompagne d'une réduction de l'excrétion de calcium.

Leur durée d'action est de 12 à 24 heures et contrairement aux diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques ont une courbe dose-réponse à pente faible ; leur efficacité est peu améliorée par l'augmentation de la posologie usuelle. En revanche, les effets indésirables (notamment l'hyponatrémie, l'hypokaliémie et les effets métaboliques) sont plus fréquents aux doses élevées.

Diurétiques épargneurs de potassium

Les diurétiques « épargneurs de potassium » agissent au niveau du tubule connecteur et du canal collecteur cortical. La réabsorption sodée se fait via le canal sodé épithélial (ENac) et s'accompagne d'une excrétion de potassium et de H^+ (Fig. 2D). Ce processus est fortement stimulé par l'aldostérone. On distingue deux types de diurétiques épargneurs de potassium, les diurétiques bloquant le canal sodé épithélial, l'amiloride (Modamide®) et le triamtérène (Teriam®), et les diurétiques ayant une activité d'antagonistes compétitifs du récepteur de l'aldostérone, comme la spironolactone (Aldactone®). L'effet natriurétique est faible mais leur intérêt réside dans leur caractère épargneur de potassium, ils sont ainsi fréquemment associés aux diurétiques de l'anse ou diurétiques thiazidiques [8]. Les inhibiteurs du canal sodé épithélial ont une indication particulière dans le syndrome de Liddle. Cette maladie génétique, en rapport avec une mutation activatrice de ENAc, est responsable d'une hypertension artérielle sévère familiale avec une hypokaliémie [9].

Aquarétiques : antagonistes des récepteurs de la vasopressine

La réabsorption de l'eau dépend de l'action de la vasopressine, hormone clé de la régulation de l'osmolalité plasmatique. La vasopressine, aussi appelée hormone antidiurétique (ADH), agit via trois types de récepteurs, les récepteurs V1a, V1b (aussi appelé V3) et V2. Les récepteurs de type V1a sont principalement localisés au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, V1b au niveau hypophysaire et V2 sur le canal collecteur. Les aquarétiques actuellement développés, le tovalptan, le conivaptan et le lixivaptan, sont des antagonistes spécifiques des récepteurs V2. Le tovalptan est un antagoniste non peptidique, spécifique des récepteurs V2 alors que le conivaptan a également une forte affinité pour les récepteurs V1 [10]. L'intérêt de cette nouvelle classe thérapeutique, en particulier dans l'insuffisance cardiaque, est discuté plus loin.

■ Pharmacocinétique et pharmacodynamique des diurétiques

Données générales

Les diurétiques sont des médicaments de développement ancien et les données pharmacologiques sont parfois insuffisantes ou parcellaires. Les principales données pharmacocinétiques sont résumées dans le Tableau 1. Il convient de distinguer la pharmacocinétique de la molécule et sa durée d'action sur les différents paramètres que sont la natriurèse et la baisse de pression artérielle. La durée d'action natriurétique est souvent plus courte que l'action hypotensive. Les diurétiques de l'anse ont une demi-vie courte et une action natriurétique brutale et puissante. Les diurétiques thiazidiques ont une demi-vie intermédiaire. L'effet natriurétique est modéré et retardé dans le temps (Fig. 3). Ceci se traduit par des mictions plus fréquentes et limite leur tolérance pour les traitements prolongés. Les antagonistes de l'aldostérone ont une puissance natriurétique faible et retardée dans le temps.

Tableau 1.
Données pharmacocinétiques des principaux diurétiques.

Molécule (DCI)	Puissance natriurétique	Biodisponibilité orale	Demi-vie	Voie élimination
Diurétiques thiazidiques				
Bendrofluméthiazide	10	100 %	3-3,4	30 % rein 70 % met
Chlorothiazide	0,1	9-56 % (dose-dépendante)	1,5	100 % rein
Hydrochlorothiazide	1	70 %	2,5	100 % rein
Hydrofluméthiazide	1	50 %	17	40-60 % rein 20-60 % met
Méthyclothiazide	10	Inconnue	Inconnu	100 % met
Polythiazide	25	100 %	25	25 % rein 70 % inconnu
Trichlorméthiazide	25	Inconnue	2,3-7,3	100 % rein
Chlorthalidone	1	65 %	47	65 % rein, 10 % bile, 25 % inconnu
Indapamide	20	93 %	14	100 % met
Diurétiques de l'anse				
Furosémide	1	60 %	1,5	65 % rein 35 % met
Bumétanide	40	80 %	0,8	62 % rein 38 % met
Diurétiques épargneurs de potassium				
Amiloride	1	15-25 %	21	100 % rein
Triamtérène	0,1	50 %	4,2	100 % met
Spironolactone		65 %	1,6	100 % met
Canrénone		Inconnue	16,5	100 % met

DCI : dénomination commune internationale ; met : métabolisme.

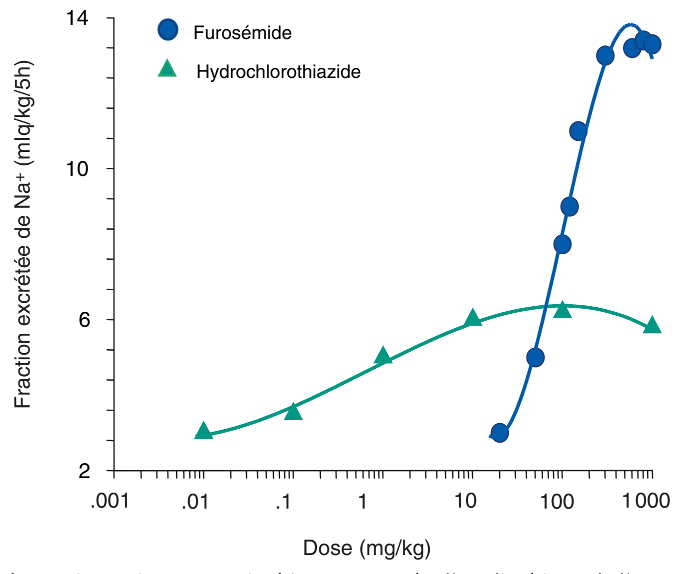


Figure 3. Puissance natriurétique comparée d'un diurétique de l'anse, le furosémide et d'un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. (d'après [11]).

Cas particulier de l'insuffisance rénale chronique

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, plusieurs événements concourent à limiter l'efficacité du traitement par diurétique. D'une part, la diminution du flux sanguin rénal et la diminution de la sécrétion tubulaire limitent la délivrance luminale des diurétiques vers leur site d'action. D'autre part, l'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'une réduction de la charge filtrée en eau et NaCl, ce qui limite l'efficacité de la réponse aux diurétiques. Les propriétés pharmacocinétiques des trois principaux diurétiques de l'anse, le furosémide, le bumétanide et le torsémide sont modifiées dans cette situation pathologique avec une réduction de la clairance rénale, de la liaison aux protéines et une augmentation du volume de distribution.

Réduction de la clairance rénale

La réduction du flux sanguin rénal au cours de l'insuffisance rénale chronique est un facteur limitant la fraction de la dose administrée délivrée au rein. Dans le cas du furosémide, la réduction du flux sanguin rénal est responsable d'une réduction de la dose délivrée au rein et donc de son efficacité mais également de son métabolisme puisque ce dernier est essentiellement rénal [12].

La sécrétion des diurétiques de type inhibiteur des anhydrases carboniques, diurétiques de l'anse et thiazidiques se fait au niveau du tubule proximal via le transporteur d'anions OAT-1 [4]. Le transport des diurétiques, à ce niveau, entre en compétition avec le transport d'anions organiques tels que l'urée. Ainsi, l'accumulation d'anions organiques au cours de l'insuffisance rénale chronique limite le transport des diurétiques dans la lumière du tubule proximal.

La réduction de la disponibilité rénale des diurétiques de l'anse diminue leur efficacité ce qui conduit à augmenter les doses. L'augmentation des doses des diurétiques de l'anse permet le maintien d'une efficacité natriurétique ce qui n'est pas le cas des diurétiques thiazidiques. Cependant, l'augmentation de la posologie du furosémide, en particulier, augmente le taux de furosémide plasmatique actif, compte tenu de son métabolisme essentiellement rénal, et donc sa toxicité, principalement l'ototoxicité. Le bumétanide et le torsémide sont moins exposés à ce risque compte tenu de leur métabolisme hépatique.

Réduction de la liaison aux protéines

Les diurétiques de l'anse sont liés aux protéines à plus de 95 %. Au cours de l'insuffisance rénale chronique, la fraction de diurétiques liée aux protéines diminue [13-16]. Ce phénomène est réversible avec l'initiation de l'épuration extrarénale [17], ce qui suggère le rôle des anions organiques ou des toxines urémiques de petit poids moléculaire.

Augmentation du volume de distribution

Le volume de distribution des diurétiques de l'anse est significativement augmenté au cours de l'insuffisance rénale chronique [18, 19] et inversement corrélé à la diminution de la liaison aux protéines [13].

Demi-vie des diurétiques de l'anse au cours de l'insuffisance rénale chronique

Les demi-vies du bumétanide et du furosémide sont modérément augmentées au cours de l'insuffisance rénale chronique. Pour le furosémide, par exemple, la clairance rénale est diminuée mais la clairance extrarénale et le volume de distribution sont augmentés. Finalement la demi-vie du furosémide est préservée à des stades avancés de dysfonction rénale. La demi-vie du bumétanide est un peu augmentée à un stade avancé de dysfonction rénale. Le torsémide a une demi-vie préservée à des stades avancés de dysfonction rénale du fait de l'importance de sa clairance extrarénale [20, 21].

Effet de la réduction de la charge filtrée en eau et en sodium

Associée à la réduction de la délivrance luminale des diurétiques, la baisse de la charge filtrée en eau et NaCl, donc du substrat délivré au niveau des sites d'action des diurétiques, limite leur efficacité. Par ailleurs, au cours de l'insuffisance rénale chronique, on observe une modification de la répartition de la réabsorption sodée le long du néphron. Dans un modèle de réduction néphronique chez le rat, l'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'une diminution de la réabsorption hydrosodée au niveau du tubule proximal responsable d'une augmentation de la fraction délivrée à l'anse de Henle, au tubule distal et au canal collecteur [22]. Concernant les transporteurs de sodium, on observe une réduction de l'expression des transporteurs de sodium au niveau du tubule proximal et une augmentation du cotransporteur $Na^+K^+2Cl^-$ (BSC-1) au niveau de l'anse de Henle et du cotransporteur Na^+Cl^- (NCC) au niveau du tubule distal, cibles des diurétiques de l'anse et des diurétiques thiazidiques respectivement. Le maintien de BSC-1 et l'augmentation relative du débit de NaCl délivré à la branche ascendante large sont des éléments expliquant le maintien de l'efficacité des diurétiques de l'anse au cours de l'insuffisance rénale chronique. Ce raisonnement pourrait s'appliquer aux diurétiques thiazidiques, or ces derniers ont une efficacité réduite à des niveaux modérés de dysfonction rénale. Seuls 5 à 10 % de la charge filtrée en sodium sont réabsorbés au niveau du tubule distal et, au cours de l'insuffisance rénale chronique, on observe une réduction globale de la charge filtrée de NaCl. Les conséquences de l'inhibition de la réabsorption sodée au niveau de ce segment tubulaire sont donc réduites [23].

En conclusion, la diminution du flux sanguin rénal, la réduction du transport des diurétiques au niveau du tubule proximal, la diminution de la charge filtrée en sodium diminuent l'efficacité des diurétiques de l'anse et annulent celle des diurétiques thiazidiques au cours de l'insuffisance rénale chronique. La réduction de leur efficacité clinique conduit à augmenter la posologie ce qui, dans le cas du furosémide principalement, augmente le risque d'ototoxicité.

■ Pharmacodynamie et place des diurétiques en thérapeutique

Indications cardiovasculaires

Hypertension artérielle (Tableau 2)

Les diurétiques thiazidiques, à faible dose, font partie des traitements de première ligne de l'hypertension artérielle. L'hypertension artérielle n'est pas associée à une rétention hydrosodée. L'efficacité des diurétiques se fait en deux phases : déplétion hydrosodée initiale d'environ 2 litres, suivie d'une baisse soutenue de la pression artérielle dont l'origine reste discutée (Fig. 4) [24]. De nombreux résultats expérimentaux montrent un effet vasodilatateur direct, sa réalité in vivo chez l'homme est discutée. Le réajustement du point d'équilibre de la natriurèse induite par la pression est souvent évoqué. L'absence d'activation sympathique au long cours est probablement liée à l'action des diurétiques sur l'hémodynamique intrarénale, exerçant un effet sympatholytique relatif. Les diurétiques (notamment les thiazidiques) activent le système rénine angiotensine de manière puissante. Cette contre-régulation est plutôt avantageuse car elle permet aux diurétiques thiazidiques d'augmenter l'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes de l'angiotensine 2.

Les diurétiques thiazidiques, outre la baisse tensionnelle, diminuent la fréquence des événements cardiovasculaires (cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, accidents vasculaires cérébraux). Une méta-analyse récente, regroupant 42 essais cliniques randomisés, pour un suivi moyen de 4 ans,

Tableau 2.
Choix du traitement antihypertenseur basé sur des essais contrôlés dans différentes situations pathologiques.

Indications spécifiques	Classes thérapeutiques préférentielles
Sujets âgés, hypertension systolique	Diurétiques thiazidiques Inhibiteurs calciques, dihydropyridine de longue durée d'action
Néphropathie diabétique (type 1) à partir du stade de microalbuminurie	Inhibiteurs enzyme de conversion Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 Diurétiques thiazidiques Diurétique de l'anse si insuffisance rénale
Néphropathie diabétique (type 2) à partir du stade de microalbuminurie	Inhibiteurs enzyme de conversion Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 Diurétiques thiazidiques Diurétiques de l'anse si insuffisance rénale
Néphropathie non diabétique	Inhibiteurs enzyme de conversion Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 Diurétiques thiazidiques Diurétiques de l'anse si insuffisance rénale
Cardiopathie ischémique après infarctus du myocarde	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Bêtabloquants
Cardiopathie ischémique	Bêtabloquants Inhibiteurs calciques de longue durée d'action
Insuffisance cardiaque systolique	Diurétiques thiazidiques Diurétiques de l'anse Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion) Bêtabloquants Antialdostérone (au stade III et IV de la NYHA)
Hypertrophie ventriculaire gauche	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 Diurétiques thiazidiques
Antécédent d'accident vasculaire cérébral	Diurétiques thiazidiques Associations diurétiques thiazidiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion

NYHA : New York Heart Association.

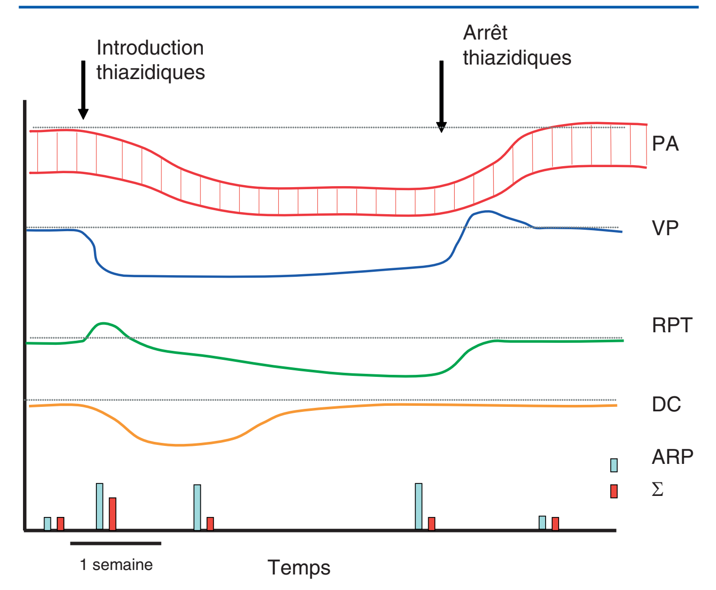


Figure 4. Pharmacodynamie de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques. PA : pression artérielle ; VP : volume plasmatique ; RPT : résistances périphériques totales ; DC : débit cardiaque ; ARP : activité rénine plasmatique ; Σ : tonus sympathique (d'après [24]).

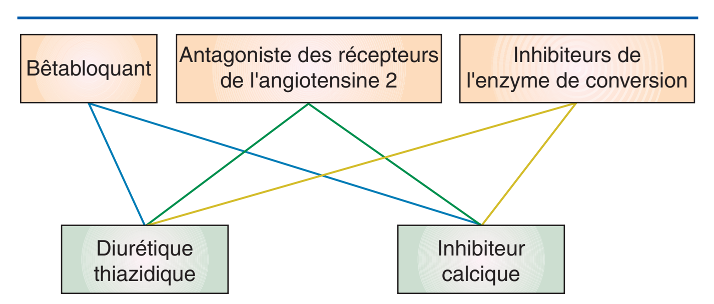


Figure 5. Choix d'une association thérapeutique pour le traitement de l'hypertension artérielle, validé par les études cliniques, selon les recommandations de la Haute Autorité de santé.

a démontré que l'utilisation de faibles doses de chlortalidone et d'hydrochlorothiazide était plus efficace que le placebo, mais aussi plus efficace que les autres antihypertenseurs [25].

Dans les recommandations internationales de la société européenne d'hypertension [26] et du JNC7 [27], mais aussi dans les recommandations de la Haute Autorité de santé (http://www.has-sante.fr/), les diurétiques thiazidiques doivent faire partie du traitement de l'hypertension artérielle, soit en première intention, soit en association avec d'autres principes actifs (Fig. 5).

La synergie d'action a été démontrée avec la plupart des autres classes de traitement antihypertenseur. Elle a débouché sur des associations fixes avec les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs angiotensine 2. L'importance de cette classe thérapeutique est telle qu'il n'est pas possible de parler d'hypertension artérielle résistante, normalement définie par des chiffres tensionnels non contrôlés malgré l'association de trois médicaments, en l'absence de traitement diurétique.

De nombreux travaux ont comparé les diurétiques thiazidiques aux autres classes d'antihypertenseurs. L'étude ALLHAT [28] a comparé la chlorthalidone (12,5 à 25 mg/j) à l'amlodipine (2,5 à 10 mg/j) et au lisinopril (10 à 40 mg/j) pour le traitement de patients âgés de plus de 55 ans, hypertendus avec, au moins, un autre facteur de risque cardiovasculaire. Concernant la comparaison à l'amlodipine, la protection coronaire, cérébrale et globale était comparable mais le traitement par chlorthalidone s'accompagne d'une meilleure efficacité vis-à-vis de l'insuffisance cardiaque. Les patients traités par lisinopril et ceux par chlorthalidone ont une protection coronaire comparable mais le groupe traité par chlorthalidone présente moins d'accidents vasculaires cérébraux et d'insuffisance cardiaque. L'étude ALLHAT a également permis de montrer la supériorité du traitement diurétique par comparaison au traitement par doxazosine (alphabloquant) puisque ce bras a été interrompu en cours d'étude. D'autres grandes études ont également montré la supériorité du traitement par diurétique sur la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche (étude LIVE, comparant l'indapamide à l'énalapril [29]), et sur la prévention de l'hypertrophie ventriculaire gauche chez les patients hypertendus (étude TOMHS, comparant cinq traitement antihypertenseurs : chlorthalidone, acébutolol, doxazosine, amlodipine et énalapril [30]). Les résultats récents de l'étude HYVET confirment l'efficacité de l'indapamide dans l'hypertension du sujet très âgé (≥ 80 ans) pour la prévention des événements cardiovasculaires [31]..

Le traitement par diurétique thiazidique peut être remplacé par un diurétique de l'anse en cas d'insuffisance rénale.

L'apport des diurétiques épargneurs de potassium n'est pas réellement démontré, en dehors de l'insuffisance cardiaque. Leur combinaison aux diurétiques thiazidiques et aux diurétiques de l'anse permet de contrebalancer la baisse modérée du potassium, mais son effet préventif sur les événements cardiovasculaires n'est pas évident. L'association thiazidique et antialdostérone a montré sa supériorité par rapport aux bêtabloquants [32], mais compte tenu de l'ancienneté de ces classes médicamenteuses, il n'y a pas eu de comparaison systématique de stratégie thérapeutique incluant diverses associations de diurétiques, avec les traitements modernes de l'hypertension dans des essais randomisés. Les associations fixes diurétiques hypokaliémiants et diurétiques épargneurs de potassium sont contre-indiquées en association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, en raison des risques d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale (cf. infra).

Insuffisance cardiaque

La rétention hydrosodée étant un point commun de toutes les formes d'insuffisance cardiaque congestive, les diurétiques s'opposant à cette rétention hydrosodée, la pharmacodynamie des effets positifs est évidente. Les diurétiques ont vite démontré de manière spectaculaire leur efficacité dans l'amélioration symptomatique des patients en insuffisance cardiaque, tout d'abord les diurétiques mercuriels (maintenant abandonnés), puis les thiazidiques, enfin, et maintenant de manière prépondérante, les diurétiques de l'anse de Henle. Le bénéfice des diurétiques intéresse toutes les formes d'insuffisance cardiaque, systolique, diastolique ou mixte. Non seulement des diurétiques améliorent la symptomatologie, mais encore et surtout, ils améliorent la survie [33]. Les diurétiques de l'anse sont utilisés de manière préférentielle pour cette indication. En effet, il existe souvent un certain degré d'insuffisance rénale fonctionnelle pouvant limiter l'efficacité des diurétiques thiazidiques. De plus, les premières administrations des diurétiques se font en contexte d'urgence, et, comme nous l'avons vu précédemment, l'efficacité natriurétique des diurétiques de l'anse est plus rapide et plus puissante que celles des diurétiques thiazidiques. Cependant, l'efficacité des diurétiques thiazidiques pour la prévention de l'insuffisance cardiaque au cours de l'hypertension artérielle a été bien montrée.

Plus récemment, les diurétiques épargneurs de potassium, de type « antialdostérone », ont été testés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique congestive sévère, en addition au traitement préexistant (diurétiques de l'anse, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêtabloquants). Un premier essai concernait la spironolactone, l'étude RALES. Avec une surveillance étroite de la kaliémie et de la fonction rénale, l'administration de 25 mg de spironolactone a été bien tolérée et s'est accompagnée d'une baisse de la mortalité (-35 %) et de la classe fonctionnelle de patients initialement classe III/IV de la NYHA (New York Heart Association) [34]. Ces résultats ont été confirmés dans un autre essai thérapeutique utilisant l'éplérénone [35], un autre antagoniste de l'aldostérone. Cependant, en conditions réelles, et non dans le cadre d'un essai clinique, le bénéfice

escompté de l'administration d'un diurétique de type « antialdostérone » dans l'insuffisance cardiaque a été contrebalancé par une augmentation drastique des hospitalisations et de la mortalité par hyperkaliémie [36].

Les aquarétiques, tels que le tolvaptan, offrent de nouvelles perspectives dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. L'étude ACTIV [37], réalisée chez 319 patients hospitalisés pour décompensation cardiaque, a permis de montrer une amélioration des signes de surcharge hydrosodée à court terme sans entraîner d'hypokaliémie ou de majoration de l'insuffisance rénale avec également des résultats encourageants à plus long terme puisqu'une analyse post-hoc a montré que la mortalité à 60 jours était plus faible dans les groupes traités par tolvaptan par comparaison au placebo. Cependant, l'étude EVEREST [38] multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo (4 133 patients) récemment publiée, tempère ces résultats. En effet, EVEREST a permis de montrer que le traitement par tolvaptan était significativement plus efficace que le placebo à court terme sur les signes cliniques de surcharge hydrosodée sans majoration des effets secondaires. Cependant, à long terme, le tolvaptan n'apporte pas d'efficacité supplémentaire sur la mortalité cardiovasculaire ou sur le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. La place de cette nouvelle classe thérapeutique reste à définir.

Diurétiques et insuffisance rénale chronique

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, les diurétiques de l'anse, principalement, sont utilisés essentiellement dans quatre indications : le traitement des œdèmes, de l'hypertension artérielle, de l'acidose métabolique et de l'hyperkaliémie [23].

Place du traitement diurétique au cours de l'insuffisance rénale chronique

Même en l'absence d'œdème cliniquement décelable, l'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'une augmentation du volume extracellulaire de 10 à 30 % [39]. Cette situation de surcharge hydrosodée peut compromettre le pronostic vital et en présence d'une hypertension artérielle sévère, d'un œdème du poumon, les diurétiques de l'anse sont indiqués.

L'excès de volume extracellulaire participe également à l'hypertension artérielle quasi constamment observée au cours de l'évolution de l'insuffisance rénale chronique. Le traitement par diurétique de l'anse s'accompagne, chez ces patients, d'une réduction du volume extracellulaire et d'une amélioration du contrôle tensionnel [40]. Les diurétiques ont une place de choix dans le traitement de l'hypertension artérielle des patients insuffisants rénaux chroniques associés aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 et aux inhibiteurs de conversion qui ont largement montré leur intérêt en terme de progression de la maladie rénale chronique.

Diurétiques et syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique s'accompagne le plus souvent d'un syndrome œdémateux majeur parfois réfractaire au traitement diurétique. En effet, plusieurs mécanismes concourent à réduire l'efficacité des diurétiques, en particulier des diurétiques de l'anse [23] :

- l'hypoalbuminémie, souvent majeure au cours du syndrome néphrotique, a pour conséquence une augmentation du volume de distribution des diurétiques et donc une réduction de la délivrance rénale ;
- le métabolisme rénal du furosémide est également augmenté au cours du syndrome néphrotique ;
- la présence massive d'albumine dans les urines a pour conséquence une réduction de la fraction libre de drogue disponible, puisque celle-ci se lie massivement à l'albumine filtrée ;
- enfin, on observe également une adaptation fonctionnelle des segments tubulaires plus distaux, tubule distal et canal collecteur, limitant l'effet des diurétiques de l'anse.

La stratégie thérapeutique consiste en premier lieu à traiter la cause du syndrome néphrotique et à y associer un traitement réduisant la protéinurie, le plus souvent, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion à dose croissante. Pour améliorer l'efficacité du traitement diurétique de l'anse plusieurs options ont été testées :

- en raison de la résistance observée aux diurétiques de l'anse, la première option thérapeutique est de majorer les posologies ;
- par ailleurs, il est possible d'améliorer la délivrance rénale en injectant le diurétique de l'anse après l'avoir mélangé à une solution d'albumine. Cette technique est peu utilisée en pratique ;
- la perfusion d'albumine n'a pas d'indication dans cette situation pathologique ;
- compte tenu de l'augmentation du métabolisme rénal observé avec l'utilisation du furosémide, il est possible de lui préférer le bumétanide ou le torsemide qui ont un métabolisme hépatique ;
- pour terminer, nous avons décrit précédemment une augmentation des mécanismes d'adaptation au niveau du tube contourné distal et du canal collecteur, l'ajout d'un diurétique thiazidique ou un diurétique épargneur de potassium au diurétique de l'anse se discute.

Lithiase rénale et ostéoporose

Les diurétiques thiazidiques, compte tenu de leur effet hypocalciuriant, ont une indication supplémentaire dans le traitement de l'hypercalciurie idiopathique compliquée de lithiase rénale [41].

Les diurétiques thiazidiques ont également un effet protecteur osseux. Expérimentalement, il a été montré que les diurétiques thiazidiques induisent la différenciation ostéoblastique [42]. Le traitement des rats par indapamide s'accompagne d'une augmentation de la masse osseuse et d'une diminution de l'ostéorésorption [43]. Chez l'homme, une méta-analyse récente a permis de montrer que le traitement par diurétique thiazidique s'accompagne d'une réduction du risque fracturaire [44]. Par ailleurs, la sous-étude de HYVET, actuellement en cours, permettra d'établir si le traitement par indapamide chez les sujets âgés de plus de 80 ans s'accompagne d'une réduction du risque fracturaire [45].

Indications hépatiques : syndrome hépatorénal

Il s'agit là plus d'un traitement symptomatique que d'un traitement visant à augmenter la survie. Les médicaments antialdostérone sont utilisés de manière préférentielle, mais ils peuvent être associés aux diurétiques de l'anse.

De manière récente, le tolvaptan, antagoniste spécifique des récepteurs V2 de la vasopressine, a été testé pour le traitement de l'hyponatrémie, en particulier au cours d'une décompensation œdématoascitique [46]. Cependant, la place de ce traitement reste à définir dans cette indication.

■ Effets indésirables des traitements diurétiques

Effets indésirables hydroélectrolytiques

Hypokaliémie et alcalose métabolique

L'hypokaliémie et l'alcalose métabolique sont deux effets indésirables très fréquents propres aux diurétiques de l'anse et aux diurétiques thiazidiques. Leur apparition fait suite à l'augmentation de la charge sodée au niveau du canal collecteur. La réabsorption sodée à ce niveau s'accompagne d'une excrétion de K^+ et de H^+ en échange d'une réabsorption de bicarbonates. L'hypokaliémie peut être à l'origine de troubles du rythme cardiaque. Les anomalies électrocardiographiques sont caractérisées par une dépression du segment ST, un aplatissement de l'onde T, l'apparition d'une onde U ainsi qu'un allongement de l'espace QT, source de torsades de pointe, de tachycardie, voire de fibrillation ventriculaire, en particulier

chez les patients traités par digitaliques. Ces effets sont d'autant plus préoccupants qu'ils surviennent chez des patients à haut risque (insuffisants cardiaques). Le plus souvent, l'hypokaliémie est modérée et facilement corrigée par l'adjonction d'un diurétique épargneur de potassium ou de sels de potassium.

Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie complique essentiellement le traitement par diurétiques épargneurs de potassium. Son risque est majoré par l'insuffisance rénale chronique, l'hypoaldostéronisme, le traitement concomitant par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou par antagonistes du système rénine-angiotensine. L'hyperkaliémie peut induire des troubles de la conduction intramyocardique. Les premiers signes électrocardiographiques d'hyperkaliémie sont des ondes T amples et pointues avec une repolarisation plus rapide. Puis la dépolarisation est retardée avec un élargissement des QRS et une perte de l'onde T. L'évolution finale est la fibrillation ventriculaire.

Hyponatrémie

L'hyponatrémie est très fréquente. Le traitement par diurétique surtout de type thiazidique altère les capacités de dilution en empêchant la dilution maximale du fluide tubulaire au niveau du tubule distal. Par ailleurs, le traitement diurétique induit une hypovolémie qui est un stimulus de la sécrétion d'ADH. On observe alors une sécrétion d'ADH inappropriée à l'osmolalité plasmatique mais stimulée par l'hypovolémie. La gravité de l'hyponatrémie dépend de son niveau, de sa vitesse d'installation et du terrain. Elle peut être source de confusion mentale et de troubles du comportement chez le sujet âgé. Sa compensation trop rapide peut donner des dégâts cérébraux irréversibles, appelés myélinolyse centropontine. L'hyponatrémie est un signe de mauvais pronostic [47].

Acidose métabolique

L'acidose métabolique fait principalement suite au traitement par inhibiteurs de l'anhydrase carbonique mais aussi au traitement par diurétiques épargneurs de potassium. Elle a rarement des conséquences cliniques.

Hyper- ou hypocalciurie

L'hypercalciurie complique le traitement par diurétique de l'anse puisque ce dernier rompt la différence de potentiel entre la lumière tubulaire et l'interstitium qui permet la réabsorption paracellulaire des cations divalents, le calcium et le magnésium. Les conséquences cliniques sont l'augmentation du risque de lithiase calcique. C'est aussi une proppriété intéressante justifiant l'utilisation des diurétiques de l'anse de Henle dans le traitement des hypercalcémies menaçantes. Au contraire, le traitement par diurétique thiazidique s'accompagne d'une hypocalciurie. Cette propriété est particulièrement intéressante pour le traitement des hypercalciuries idiopathiques compliquées de lithiase rénale.

Effets indésirables métaboliques

Les principales complications métaboliques des diurétiques sont l'hyperuricémie, une insulinorésistance responsable d'une intolérance aux hydrates de carbone et la dyslipidémie.

Hyperuricémie

L'hyperuricémie est principalement observée lors du traitement par diurétiques thiazidiques ou par diurétiques de l'anse. Elle fait suite à la déplétion sodée et à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Dans ce contexte, l'hyperuricémie ne nécessite pas de traitement sauf si elle s'accompagne de manifestations cliniques à type de crises de goutte.

Intolérance aux hydrates de carbone

La survenue d'une intolérance aux hydrates de carbone chez les sujets traités par diurétiques thiazidiques est décrite depuis plus de 40 ans [48, 49]. Le mécanisme de cette toxicité n'est pas clair. Une des hypothèses est la réduction de la sécrétion d'insuline secondaire à la déplétion potassique [50, 51]. L'étude ALLHAT qui a testé l'efficacité de l'administration d'un diurétique thiazidique en première ligne du traitement antihypertenseur a confirmé la fréquence plus élevée de diabète dans le groupe chlorthalidone que dans le groupe amlodipine ou lisinopril (11,6 % versus 9,8 et 8,1 %, $p < 0,05$ respectivement) sans que cela ait une incidence sur la survenue d'événements cardiovasculaires [28]. Dans l'étude SHEP, chez les personnes âgées, la survenue de diabète chez les patients traités par chlorthalidone n'augmentait pas significativement la mortalité [52]. Une méta-analyse récente confirme la relation inverse entre la kaliémie et les valeurs élevées de glucose [53]. Cette complication métabolique ne doit pas restreindre la prescription de diurétique thiazidique dans l'hypertension artérielle compte tenu du bénéfice sur la protection cardiovasculaire.

Dyslipidémie

Une augmentation du cholestérol total et des triglycérides a été décrite sous diurétiques thiazidiques, notamment dans l'étude ALLHAT [28] sans que cela s'accompagne d'une augmentation des événements cardiovasculaires. Là encore, le mécanisme physiopathologique n'est pas clair.

Autres effets indésirables

Une augmentation du risque de carcinome rénal a été attribuée à l'exposition à long terme (plus de 20 ans) aux diurétiques thiazidiques [54]. Cependant, le bénéfice sur la protection cardiovasculaire est bien supérieur au risque de carcinogenèse rénale. Il existe des lithiases rénales de cristaux de triamtérènes.

Une gynécomastie peut être observée sous spironolactone liée à l'effet antiandrogène de ce traitement.

Les diurétiques de l'anse ont un effet ototoxique à fortes doses.

Enfin, une éruption bulleuse sur les zones photosensibles a été observée chez les patients insuffisants rénaux chroniques traités par furosémide ou diurétiques thiazidiques, résolutive à l'arrêt du traitement. La plupart des diurétiques (notamment les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse de Henle) sont des composés sulfamidés, et de ce fait exposent aux allergies croisées avec les sulfamides (antibiotiques et hypoglycémiants), notamment au risque de syndrome de Lyell.

■ Précautions d'emploi et contre-indications

Précautions d'emploi et surveillance

Pour toutes les classes de diurétiques, la surveillance régulière est nécessaire [11]. Au plan clinique, la surveillance régulière du poids, et de son évolution sous traitement permet de surveiller l'état d'hydratation, en particulier chez le sujet âgé. La surveillance de l'ionogramme sanguin et de la fonction rénale est nécessaire en début de traitement, puis de manière régulière, notamment en cas d'événement clinique intercurrent. Il convient aussi de prévenir les déshydratations en cas de forte chaleur, en réduisant la posologie temporairement, en maintenant un état d'hydratation correct et évitant les régimes désodés stricts associés.

La détection des troubles métaboliques et leur prise en charge (médicamenteuse ou non) doit elle aussi être systématique.

Les associations fixes de diurétiques thiazidiques (ou moins souvent de l'anse), avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un antagoniste de l'angiotensine 2 ou un bêtabloquant nécessitent une attention particulière. En effet, ces spécialités pharmaceutiques sont nombreuses, et leur dénomination n'est pas forcément explicite. Même si elles comportent le plus souvent une petite dose d'hydrochlorothiazide, il convient de ne pas oublier que le patient est réellement sous diurétique, et de le surveiller comme tel.

Le traitement par diurétique peut se compliquer d'une insuffisance rénale fonctionnelle et peut ainsi induire une

augmentation des concentrations des médicaments à élimination rénale. Par ailleurs, les complications hydroélectrolytiques, en particulier l'hypokaliémie, peuvent potentialiser les effets proarythmogènes d'autres médicaments, comme les digitaliques.

À noter que tous les diurétiques sont sur la liste des médicaments dopants, soit à titre de médicaments « masquants », soit du fait de leur structure stéroïde.

Contre-indications

Ne sont données ici que les contre-indications les plus importantes.

Diurétiques thiazidiques : insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 30 ml/min/1,73 m^2), hypersensibilité.

Diurétiques de l'anse : insuffisance rénale aiguë (sauf induction de reprise de diurèse dans les nécroses tubulaires aiguës), insuffisance rénale sur obstacle bas, allaitement.

Diurétiques épargneurs de potassium : insuffisance rénale, même modérée (DFG < 60 ml/min/1,73 m^2) ; situations à risque : grossesse (risque d'oligoamnios), allaitement.

■ Conclusion

Les diurétiques restent des médicaments de premier plan, notamment pour le traitement de l'hypertension artérielle. Même s'ils sont beaucoup moins prescrits en monothérapie, ils sont présents dans beaucoup d'associations fixes, dont ils renforcent l'efficacité sans augmenter de façon notable les effets indésirables. Cependant, la prescription de diurétique reste assujettie à une surveillance rigoureuse de l'état d'hydratation, de la kaliémie et de la fonction rénale. Au cours de l'insuffisance cardiaque, l'histoire du traitement par antialdostérone est exemplaire. En situation d'essai clinique, l'avantage de ce type de traitement était indiscutable alors qu'on a pu mesurer les effets potentiellement dévastateurs d'une prescription large, mal encadrée de ce médicament en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Le dernier enjeu de taille est le développement de nouveaux médicaments apparentés aux diurétiques, notamment les « aquarétiques ». La place des antagonistes des récepteurs V2 de la vasopressine reste à définir. Le développement de nouvelles molécules reste possible mais celui-ci a peu de chance d'aboutir du fait de la bonne tolérance et de l'efficacité des diurétiques actuels, ainsi que de l'image vieillotte et du faible prix de la classe dans son ensemble. Il est possible que la meilleure connaissance de certaines maladies cardiovasculaires rares comme le syndrome de Gordon, le syndrome de Liddle ou le syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes vienne relancer la recherche dans ce domaine.



■ Références

[1] Berne RM, Levy MN. *Principle of Physiology. Third ed*. Paris: Elsevier's Health science; 2005.
[2] Greger R, Lang F, Sebekova K, Heidland A. Action and clinical use of diuretics. In: *Oxford textbook of clinical nephrology*. London: Oxford Medical Publication; 1998. p. 2619-37.
[3] Wittner M, Di Stefano A, Wangemann P, Greger R. How do loop diuretics act? *Drugs* 1991;**41**(suppl3):1-3.
[4] Uwai Y, Saito H, Hashimoto Y, Inui KI. Interaction and transport of thiazide diuretics, loop diuretics, and acetazolamide via rat renal organic anion transporter rOAT1. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;**295**: 261-5.
[5] Brater D. Mécanismes de résistances aux diurétiques - conséquences cliniques. In: Grunfeld JP, editor. *Actualités néphrologiques Jean Hamburger*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1992. p. 387-406.
[6] Velazquez H. Thiazide diuretics. *Ren Physiol* 1987;**10**:184-97.
[7] Wilcox CS. Diuretics. In: Brenner BM, Rector Jr. FC, editors. *The kidney*. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 2123.
[8] Reyes AJ, Taylor SH. Diuretics in cardiovascular therapy: the new clinicopharmacological bases that matter. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;**13**:371-98.
[9] Warnock DG. Liddle syndrome: genetics and mechanisms of Na+ channel defects. *Am J Med Sci* 2001;**322**:302-7.
[10] Arai Y, Fujimori A, Sudoh K, Sasamata M. Vasopressin receptor antagonists: potential indications and clinical results. *Curr Opin Pharmacol* 2007;**7**:124-9.
[11] Thoms RK, Springman FR, Wilson HE. A toxicological evaluation of furosemide: a new diuretic agent. *Farmaco* 1964;**19**:544-9 [Prat].
[12] Pichette V, du Souich P. Role of the kidneys in the metabolism of furosemide: its inhibition by probenecid. *J Am Soc Nephrol* 1996;**7**: 345-9.
[13] Andreasen F, Hansen HE, Mikkelsen E. Pharmacokinetics of furosemide in anephric patients and in normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;**13**:41-8.
[14] Lau HS, Hyneck ML, Berardi RR, Swartz RD, Smith DE. Kinetics, dynamics, and bioavailability of bumetanide in healthy subjects and patients with chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1986;**39**: 635-45.
[15] Rane A, Villeneuve JP, Stone WJ, Nies AS, Wilkinson GR, Branch RA. Plasma binding and disposition of furosemide in the nephrotic syndrome and in uremia. *Clin Pharmacol Ther* 1978;**24**:199-207.
[16] Boobis SW. Alteration of plasma albumin in relation to decreased drug binding in uremia. *Clin Pharmacol Ther* 1977;**22**:147-53.
[17] Goto S, Yoshitomi H, Miyamoto A, Inoue K, Nakano M. Binding of several loop diuretics to serum albumin and human serum from patients with renal failure and liver disease. *J Pharmacobiodyn* 1980;**3**:667-76.
[18] Cutler RE, Forrey AW, Christopher TG, Kimpel BM. Pharmacokinetics of furosemide in normal subjects and functionally anephric patients. *Clin Pharmacol Ther* 1974;**15**:588-96.
[19] Beermann B, Dalen E, Lindstrom B. Elimination of furosemide in healthy subjects and in those with renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1977;**22**:70-8.
[20] Rudy DW, Gehr TW, Matzke GR, Kramer WG, Sica DA, Brater DC. The pharmacodynamics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1994;**56**:39-47.
[21] Gehr TW, Rudy DW, Matzke GR, Kramer WG, Sica DA, Brater DC. The pharmacokinetics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1994;**56**:31-8.
[22] Buerkert J, Martin D, Prasad J, Chambless S, Klahr S. Response of deep nephrons and the terminal collecting duct to a reduction in renal mass. *Am J Physiol* 1979;**236**:F454-F464.
[23] Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;**13**:798-805.
[24] Brisac AM. *Les diurétiques*. Paris: INSERM; 1999.
[25] Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;**289**:2534-44.
[26] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;**25**:1105-87.
[27] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr. JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;**289**:2560-72.
[28] Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;**288**:2981-97.
[29] Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000;**18**:1465-75.
[30] Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm Jr. RH, Neaton JD, et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995;**91**:698-706.
[31] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. HYVET study Group. *N Engl J Med* 2008;**358(18)(18)**:1887-98.